

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No 16

Contribution à l'étude
du traitement
de la stérilité féminine par la
FOLLICULINE

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le 17 juillet 1941

PAR

Magali DE SOYE

Né le 24 Octobre 1903 à Pernes (Vaucluse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. VAYSSIERE

Président

MALMEJAC
MOIROUD
CHOSSE

Assesseurs

M. LECONTE, Imp.-Ed.
98. Cours Lieutaud 98
M A R S E I L L E
— — — 1941 — — —

Contribution à l'étude
du traitement
de la stérilité féminine par la
FOLLICULINE

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

Contribution à l'étude
du traitement
de la stérilité féminine par la
FOLLICULINE

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le 17 juillet 1941

PAR

Magali DE SOYE

Né le 24 Octobre 1903 à Pernes (Vaucluse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. VAYSSIÈRE

Président

MALMEJAC

MOIROUD

CHOSSON

Assesseurs

M. LECONTE, Imp.-Ed.
98, Cours Lieutaud 98
M A R S E I L L E
— — — 1941 — — —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE

DE

MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : F. MERCIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mme PEROL

Professeurs

Anatomie	CORSY
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH.
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MATTEI
Clinique Médicale	MONGES
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIÈRE
Clinique ophtalmologique	AUBARET
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie interne	N.
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	COTTE
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	N.
Stomatologie (Professeur sans chaire)	BELTRAMI
Physiologie (Professeur sans chaire)	MALMEJAC

Chargé de cours

Clinique dermatologique VIGNE



Agrégés en exercice

MM. SAUTET
DUBOULOZ
MOIROUD
BERTHIER
POINSO
JAYLE
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA

MM.
ARNOUX
CHOSSON
DELPHAUT
R. IMBERT
PAILLAS
AUDIER
DOR
RECORDIER
SALMON

Agrégés libres

MM. QUINTARET

PIERI

Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaire

Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	BOYER
Neuro-Chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Psychiatrie	ALLIEZ
Toxicologie	GUILLOT

A MA GRAND'MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES ET SŒUR

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR E. VAYSSIÈRE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

qui nous a fait le grand honneur de nous inspirer le sujet de cette thèse et d'en accepter la présidence. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude pour la grande bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner.

A MON JURY DE THESE

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
DE MARSEILLE

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Introduction

Il est superflu de rappeler que la stérilité féminine est un important problème du double point de vue clinique et médico-social. Dans notre pays, où la natalité est encore assez basse, la lutte pour le dépistage et le traitement de toute femme stérile est un commandement dont l'urgence est indiscutable.

Grâce aux progrès réalisés par l'hormonothérapie folliculinique, le traitement actuel de la stérilité se montre de plus en plus efficace.

C'est en considérant d'une part l'importance médico-sociale de la lutte contre la stérilité féminine et d'autre part l'intérêt que nombre d'auteurs attachent à son traitement folliculinique, que notre maître, M. le Professeur Vayssière nous a demandé de préciser, à l'appui d'une série d'observations personnelles, les indications, la posologie et les résultats que l'on est en droit d'espérer de cette thérapeutique.

Il s'agit là, nous tenons à le souligner dès maintenant, d'une étude qui s'efforce de présenter de la façon la plus simple un thème qui est et doit rester essentiellement pratique. Certes, les résultats heureux seront plus fréquents le jour où la folliculinothérapie de la stérilité pourra être guidée par les indications à la fois cliniques et hormonales (dosages biologiques des hormones).

Avant de terminer ce bref avant-propos, nous exprimons à M. le Professeur Vayssière, qui nous a inspiré cette thèse, notre respectueuse reconnaissance.

Généralités sur la stérilité

La stérilité féminine est un des chapitres de la gynécologie qui a été le plus étudié et le plus discuté.

Elle frappe environ 15 % des ménages. Un couple est considéré comme stérile si, ayant des rapports sexuels réguliers, il est resté trois ans sans avoir d'enfant.

On considère comme stérilité primaire (ou d'emblée) celle où aucune conception ne s'est produite après deux-trois ans en moyenne, et comme stérilité secondaire, celle où aucune grossesse n'est survenue environ deux ans après un premier enfant.

La plupart des auteurs admettent une période de trois ans pour déclarer une femme définitivement stérile.

Dans l'appréciation des ménages stériles, il ne faut pas oublier de tenir compte de la part qui revient à l'homme, car la stérilité masculine est certainement beaucoup plus fréquente qu'on ne le dit (25 %).

Le perfectionnement de nos connaissances concernant le cycle menstruel et les progrès de l'endocrinologie, ont montré que la stérilité reconnaît de multiples causes, tant d'ordre général que local, mécanique que biologique, et que la plupart des échecs sont dus en grande partie à la méconnaissance des facteurs étiologiques en cause, ainsi qu'à des inexactitudes de diagnostic et de traitement. Il n'existe pas de traitement univoque de la stérilité féminine : seule, l'étude minutieuse de chaque cas peut mettre en évidence l'agent fautif, permettant ainsi une thérapeutique adéquate.

La stérilité peut être d'origine vaginale, cervicale, utérine, tubaire ou ovarienne. Quant à ses causes, nous distinguons :

a) *Les infections* : syphilis, blennorrhagie, streptococcie, tuberculose, etc. ;

b) Les *intoxications* : exogènes ou endogènes : néphrite chronique, etc. ;

c) Les *troubles de la nutrition générale* : stérilité des diasthésiques (diabète, obésité), les avitaminoses (A, B et surtout E) ;

d) Les *perturbations endocrino-végétatives* (par dysfonctionnement ovarien, hypophysaire, thyroïdien, surrénal, etc.

La *stérilité par dysfonctionnement ovarien* est celle qui nous intéresse ici, étant donné qu'elle relève souvent du traitement hormonal folliculinique.

Une femme réglée d'emblée régulièrement, à un âge normal, avec des règles indolores et toujours semblables, est fertilisable 999 fois sur 1.000 (Pinard). Réglée tardivement, irrégulièrement, peu abondamment, et aboutissant souvent à une aménorrhée totale, une pareille femme révélerait une glande génitale dont les ovules ne mûrissent plu. De pareils troubles indiqueraient une insuffisance en folliculine ou en lutéine, contrairement à d'autres où il existe un excès de ces hormones, aboutissant également à la stérilité. Aussi, dans l'étude de la stérilité d'origine ovarienne, le clinicien est-il obligé de tenir compte du profil hormonal de chaque cas particulier, afin de ne pas méconnaître l'existence possible d'une hypofolliculinie, d'une hyperfolliculinie, d'une hypolutéinie ou d'une hyperlutéinie.

e) Sans entrer dans des détails, nous nous contentons de souligner que le type constitutionnel (ou le biotype) joue également un rôle dans la fécondité. Ainsi, d'après Clavero Nunez (1941), on peut résumer les rapports qui unissent la constitution somatique à la fécondité dans le schéma suivant :

- 1) Type infantile : très faible fécondité ;
- 2) Type juvénile : bonne fécondité ;
- 3) Type hypoplasie utérine partielle : très faible fécondité ;

4) Type asthénique : fécondité optima ;

5) Type viriloïde (intersexuel) : fécondité nulle ou très faible.

Selon cet auteur, le facteur constitutionnel doit être pris en considération au même titre que tous les autres éléments pathogènes.

f) Rappelons, sans y insister, l'existence de stérilités qui reconnaissent des causes psychologiques. Développer ici les multiples aspects de ce problème, serait sortir du cadre bien défini de notre travail (1).

Notons pour terminer qu'en France, pays de natalité basse, le traitement de la stérilité est d'une importance sociale et nationale toute particulière, et en conséquence, il est nécessaire de lutter contre elle par tous les moyens : dépistage des maladies infectieuses, hormonothérapie, moyens physiques, etc.

(1) Nous résumons les idées actuelles sous réserve d'interprétation différente toujours possible avec les progrès des recherches biologiques.

La Folliculine

La folliculine (ou œstradiol) est l'hormone du premier temps du cycle menstruel (phase folliculaire). Elle a pour test biologique la réaction œstrogène définie par Allen et Doisy. Elle est caractérisée chimiquement par la formule $C^{18}H^{23}O^3$ (dihydrofolliculine de Girard, puis de Doisy). Elle est éliminée par les urines sous la forme d'un corps plus simple que l'on prit tout d'abord pour elle, la folliculine urinaire ou œstrone.

Il est important de savoir que la folliculine n'est pas seulement élaborée par l'ovaire (follicule et cellules interstitielles), mais par d'autres organes (placenta, muscles, etc.) ; qu'elle n'est nullement le monopole de l'organisme féminin et qu'on la rencontre en grandes quantités dans l'organisme mâle (Zondek), et même que l'élimination de cette substance est pratiquement aussi marquée chez l'homme que chez la femme ; qu'elle n'est pas davantage un produit de sécrétion propre au règne animal, car il existe des substances œstrogènes d'origine végétale : pommes de terre, levure de bière, etc..., et plus encore qu'elle ne semble même pas nécessairement un corps fabriqué par un tissu vivant, car des produits minéraux (Dodds) peuvent la contenir et provoquer une typique réaction d'Allen et Doisy ?

Faut-il conclure que la folliculine n'est pas une substance spécifique ? Non, car « il reste que dans la nature, c'est-à-dire dans l'organisme femelle normal, ce sont les substances du groupe des folliculines qui président à certaines activités spécifiques du sexe femelle, non pas que leur origine soit strictement femelle, mais parce qu'elles rencontrent chez la femelle des organes effecteurs, spécifiques ceux-ci, comme les trompes, l'utérus et le vagin. Ce n'est pas l'hormone qui est spécifique, ce sont les organes effecteurs qui le sont » (Rémy Collin : *Les Hormones*, Paris 1938).

Quelle action exerce-t-elle donc, elle et elle seule, sur ces organes effecteurs ?

Administrée à la femelle castrée, elle reproduit la phase folliculaire dans son intégrité. Cela signifie :

1° Que pendant la première phase du cycle menstruel, elle épaissit la muqueuse utérine, sans toutefois provoquer son entière prolifération ;

2° Qu'elle hypertrophie les muscles de l'utérus, du vagin, des trompes et des glandes mammaires.

Elle est donc responsable en bloc du développement des organes génitaux femelles et détermine de ce fait les caractères sexuels secondaires. Secondaires, car il est prouvé que si la folliculine développe les organes atrophiés, et si son injection corrige le trouble apporté par la castration, il n'en demeure pas moins qu'elle ne possède aucun pouvoir sur le développement de l'ovaire, qui paraît exclusivement soumis au fonctionnement de l'hypophyse antérieure. Donc, quand nous combattons avec succès une insuffisance ovarienne vraie, par des injections répétées de folliculine, nous n'améliorons pas la malade en modifiant de façon heureuse ses ovaires, mais en substituant des produits d'injection aux produits naturels défailants.

*

**

A la *puberté*, sous l'influence de la sécrétion continue d'un faible taux de folliculine, l'utérus se développe progressivement ; mais la paroi postérieure grossit plus rapidement que l'antérieure, ce qui fait que l'antéversion normale de l'adulte remplace peu à peu la rétroversion infantile.

Histologiquement, cet accroissement de l'organe est dû à un développement considérable des fibres musculaires.

En même temps, l'endomètre commence sa prolifération. Les modifications somatiques se précisent, le psychisme se transforme et bientôt le premier cycle menstruel va apparaître, marquant l'entrée en action de la fonction reproductrice des ovaires.

Chez la *femme*, le cycle menstruel normal est réglé par les hormones de l'ovaire et de l'hypophyse.

L'ovaire sécrète la folliculine et la lutéine. L'hypophyse sécrète les hormones gonadotropes A et B, non spé-

cifiques du sexe, désignées généralement sous le nom de gonadostimulines A et B.

L'hormone gonadotrope A stimule la sécrétion de la folliculine. Sous cette influence, le follicule ovarien se développe et mûrit. Vers le 12^e ou 14^e jour de l'intermenstruum, le follicule éclate et libère son ovule. Aux dépens de la cicatrice se forme le corps jaune. La formation de celui-ci est stimulée par l'hormone gonadotrope B. La folliculine sécrétée par le follicule pendant sa maturation hypertrophie la muqueuse utérine, la fait proliférer au cours du cycle menstruel.

Cette prolifération s'accroît sous l'action de la lutéine, hormone du corps jaune. Cette lutéine (ou progestine), hormone de la nidation de l'œuf qui détermine la dentelle endométriale, est sécrétée pendant les dix jours qui précèdent le début des règles et pendant la grossesse. Elle inhibe en outre la contractilité du muscle utérin et sa tonicité.

Mais toutes ces transformations ne sont possibles que si la muqueuse a été préalablement soumise à l'influence hyperplasante de la folliculine.

Au cours de la grossesse, si l'on dose la folliculine dans le sang ou dans l'urine, on constate son augmentation. Alors que le taux maximum, en dehors de la grossesse, ne dépasse pas 150 unités-souris par litre d'urine, on peut, au cours de la gestation, du moins dans sa dernière partie, trouver jusqu'à 250.000 unités-souris par litre d'urine (Runge). Chez la femme, cette augmentation est relativement faible pendant les premières semaines de la gestation (moins de 500 unités-souris dans les deux premiers mois). Puis, elle s'accroît progressivement de telle sorte qu'à quatre mois, on peut considérer schématiquement que l'on trouve au moins une unité-souris par centimètre cube d'urine. Enfin, dans les dernières semaines, cet accroissement se précipite, l'élimination atteignant 20.000 unités-souris pour le moins au voisinage du terme. Dans les heures qui précèdent l'accouchement, on observe souvent une élévation nouvelle et brusque de l'élimination.

Après l'accouchement, le taux de la folliculinurie baisse rapidement, mais seulement après un délai de quarante-huit heures comme si « un barrage » (Hinglais)

maintenait pendant ce délai le taux élevé de la folliculine dans l'organisme ; après quoi, le barrage abaissé, le niveau tomberait rapidement.

Quel est le rôle de la folliculine au cours de la grossesse ? Nous limitant strictement au territoire génital, nous nous contentons de rappeler que cette hormone a pour fonction d'assurer le développement considérable de l'utérus et de son système vasculaire.

DOSAGE DE LA FOLLICULINE

Normalement, le sang ou l'urine de la femme contient une quantité de folliculine qui va de 10 unités-souris par litre au début d'un cycle à 200 unités-souris à partir du 15^e jour.

La courbe de folliculinurie physiologique dessine un V renversé : au 5^e jour, moins de 30 unités (exprimées en unités-rats) par 24 heures ; au 15^e jour, moins de 150 unités-rats ; au 25^e jour, 10 à 50 unités-rats.

Pour mettre en évidence une anomalie du taux de cette hormone, il y a donc intérêt à la doser dans la seconde moitié du cycle menstruel ou à la date correspondante s'il s'agit d'une femme aménorrhéique.

La technique du dosage consiste, on le sait, à injecter à des souris castrées des quantités croissantes d'urine ou d'extract éthéré de sang total jusqu'à l'apparition des signes histologiques d'œtrus à l'examen des frottis vaginaux. Cette réaction est d'ailleurs difficile à faire avec précision et nécessite l'emploi d'animaux nombreux, car il existe de grandes différences individuelles dans la dose minimum de folliculine nécessaire pour déterminer l'œtrus chez la souris castrée.

En pratique, il suffit de recourir à un dosage approximatif, en injectant à deux souris castrées l'extract éthéré de 40 cc. de sang et en examinant 24 heures après un frottis des mucosités vaginales des animaux : si l'image histologique est faite d'un mélange de cellules épithéliales nucléées et anuclées, nous dirons que la folliculinémie est normale ; si l'on ne voit que des cellules anuclées, nous dirons qu'il y a excès de folliculine ; si au contraire, il n'y a pas de cellules épithéliales, seulement quelques cellules muqueuses, le taux de la folliculine est très abaissé.

La Folliculine

dans le traitement de la stérilité

I. POSITION DU PROBLÈME

Par sa nature même, la folliculinothérapie ne peut constituer qu'un traitement adjuvant, sans s'adresser pour ainsi dire jamais à la cause même de l'aménorrhée. (Chome).

Tandis que Chome admet que la folliculinothérapie de l'aménorrhée ne constitue qu'une thérapeutique de substitution, d'autres comme Thiessen et Zondek, considèrent que les hormones sexuelles agissent également sur les autres glandes endocrines et particulièrement sur le lobe antérieur de l'hypophyse.

C'est même cette interdépendance de l'ovaire et des autres glandes qui crée les difficultés du problème thérapeutique.

Neumann, tout en reconnaissant l'effet de l'hormonothérapie, dans divers cas de stérilité d'origine endocrinienne, met en garde dans l'appréciation de certains cas des succès attribuables à ce traitement.

Il oppose des cas analogues non traités et qui cependant ont présenté dans la suite une grossesse. Cet auteur insiste sur le rôle que peut jouer le facteur psycho-sexuel dans de pareils cas. Quelles que soient les interprétations diverses qu'on puisse donner sur la folliculinothérapie, un fait subsiste, c'est que le nombre de cas traités avec des résultats positifs augmente toujours, justifiant ce traitement au fur et à mesure que les indications deviennent plus précises.

II. HISTORIQUE

Si Fraenkel n'obtient que des résultats négatifs, Novak des résultats inconstants, des résultats favorables ont cependant été rapportés.

Pouget (1925) pense que chez un grand nombre de femmes infécondes, la stérilité reconnaît une origine endocrinienne et plus spécialement ovarienne, et cite deux observations de femmes devenues enceintes après un traitement par l'extrait d'ovaire (Agomensine).

Serdukoff (1929) préconise une méthode de folliculinothérapie dans certaines affections de l'appareil génital dont quelques-unes sont une cause fréquente de stérilité et signale un pourcentage de succès des plus intéressants dans la cure de la stérilité par la folliculine.

C'est sur des ovaires de truies qu'il prélève la folliculine. Il utilise alors soit de la folliculine fraîche, soit de la folliculine en solution huileuse soit encore de la folliculine en solution aqueuse.

Cet auteur préfère les solutions aqueuses. Le traitement comporte de 15 à 20 piqûres en moyenne à doses croissantes allant de 2 à 15 cc. Il a ainsi traité 125 femmes dont 28 % étaient stériles et 11 % aménorrhéiques.

Toujours il a obtenu des résultats fonctionnels très bons : dans 25 % des cas, la menstruation est devenue tout à fait normale ; enfin, dans 6 % des cas, il a obtenu « la liquidation de la stérilité ».

Hirst (J.-C.), Graves, Jaschke, Brouha et Simonnet obtiennent de bons résultats avec de faibles doses de folliculine avant la date présumée des règles. Mais Brouha et Simonnet font remarquer qu'ils ont observé des femmes stériles chez lesquelles le traitement par la folliculine n'a pas donné de résultats, bien qu'ils aient obtenu un développement de l'utérus et des modifications du rythme menstruel.

Buschbeck (1935) relate 5 cas de stérilité traités avec succès par la folliculine à forte dose (250.000 unités internationales), dans les huit premiers jours qui suivent les règles.

Clauberg (1935) a procédé à une série importante de recherches sur la croissance de l'utérus, d'abord chez des animaux de laboratoire, ensuite chez des femmes. Chez les premiers, il a noté que l'hormone folliculaire agit pour stimuler la croissance de l'utérus, cette action n'étant d'ailleurs pas la même sur l'utérus infantile et sur l'utérus de femelle castrée.

Chez les femmes, il a constaté des phénomènes analogues permettant de conclure que la consommation moyenne d'hormone folliculinique par l'utérus, c'est-à-dire la production moyenne, s'élève au voisinage de 10.000 unités souris par jour; quand il s'agit d'un utérus en voie de croissance.

Pendant la phase de prolifération de la muqueuse utérine, il faut une dose globale de 250.000 à 300.000 unités-souris. Le total pour l'ensemble du cycle est de 400.000 unités-souris. Au point de vue traitement, on n'arrive donc pas à remplacer complètement un ovaire à moins de 10.000 unités-souris par jour.

Clauberg rappelle qu'il a pu déterminer par administration de folliculine une augmentation du volume de l'utérus constatée aux rayons X et accompagnée d'un accroissement du museau de tanche. En même temps, le mucus cervical prend un « aspect sain ».

Il a procédé à un traitement systématique de la stérilité par les hormones sexuelles dans les cas où il y avait, non pas hypofonction ovarienne manifeste, mais au contraire où tout paraissait normal au point de vue anatomique et fonctionnel, en dehors de quelques légères anomalies constituées par une atrésie relative des voies génitales.

Or, l'administration de 300.000 unités de Progynon a précisément pour effet d'agir sur : col, utérus et trompes, comme le montre l'observation d'une femme chez laquelle, avant le traitement, on n'a pas pu par salpingographie rendre les trompes visibles alors qu'après on y arriva facilement.

D'Alessandria Arcieri (1935), après avoir rappelé les causes diverses susceptibles de conditionner la stérilité féminine, s'arrête sur le facteur « infantilisme anatomique et fonctionnel » qui, dans 20 % des cas de stérilité se trouve en jeu.

Cet infantilisme génital, entendu dans le sens large du mot, comprend non seulement l'arrêt de développement dans les dimensions de l'appareil génital féminin, mais encore diverses altérations de forme, de siège et de fonctionnement ; arrêt de développement et anomalies de forme qui, dans la plupart des cas, se trouvent liés à un infantilisme somatique général.

Ces diverses manifestations semblent être sous la dépendance d'un fonctionnement insuffisant de l'appareil folliculaire, aussi, en clinique médicale et gynécologique, le liquide folliculaire est-il employé avec avantage dans le traitement de la dysovarie et de l'hypoplasie, se traduisant par divers troubles menstruels et par la stérilité.

A l'appui de ses constatations, Arcieri apporte quatre observations personnelles détaillées, où des sujets d'âges divers nullipares ou multipares, présentant des troubles plus ou moins accentués de dysovarie, traitées par des séries quotidiennes (dix jours consécutifs par mois) d'estrolasi serono (folliculine), ont vu disparaître en quelques mois leurs troubles menstruels et une gestation survenir rapidement.

Solal (1933), qui a étudié 77 cas sur 242 observations de stérilité primitive, note une insuffisance ovarienne dans 5 % des cas examinés. « C'est peut-être une des causes les plus obscures de la stérilité », écrit-il. Com-

ment différencier l'insuffisance ovarienne isolée de l'insuffisance ovarienne associée à d'autres dysfonctionnements glandulaires ? L'action thérapeutique de tel ou tel extrait est décevante ; quelques femmes réagissent vite, d'autres pas du tout. Dans sa statistique, il relève, sans en préciser les doses, trois cas de grossesse survenus après administration de folliculine.

Turpault (1936) estime que lorsqu'on veut agir sur l'ovaire, ce n'est pas la folliculine qu'il faut injecter, mais l'hormone antéhypophysaire.

Si, au contraire, on veut agir sur l'utérus, on peut injecter de la folliculine. Mais pour obtenir un résultat notable, il faut injecter de fortes doses : 30 à 50 milligrammes de benzoate de dihydro-folliculine au moins.

A son avis, certains utérus se développent mal parce qu'il n'y a pas assez de folliculine, mais dans d'autres cas, c'est parce que l'utérus réagit très peu à une dose de folliculine normale, ainsi que cela résulte de l'examen clinique et d'un dosage hormonal pratiqué dans le sang avant tout traitement. Cet auteur n'a pas obtenu jusqu'ici beaucoup de grossesses par la folliculine ; il relate cependant un cas très instructif où quatre dosages faits à six jours d'intervalle, suivant la technique d'Allen et Doisy, n'ont montré que 30 unités de folliculine par litre de sang.

Neumann (1937) rapporte plusieurs cas où il a réussi à guérir une stérilité datant de 3 à 8 ans par le traitement hormonal. Un premier groupe de trois malades comprend des femmes souffrant de menstruation trop faible et trop rare (oligohypomenorrhée).

Pour ces cas, il administre au début une à deux injections de 30 à 50.000 unités de Progynon B en solution huileuse, dose qu'il a augmentée jusqu'à 100.000 et même 150.000 unités. Dans ces trois cas, les règles redevennent normales et peu de temps après, deux des anciennes malades furent enceintes donnant naissance à des enfants normaux.

Cependant Neumann fait observer que dans neuf cas semblables le traitement hormonal n'a eu aucun résultat évident.

Dans six autres cas concernant des femmes stériles avec aménorrhée presque totale et des troubles du fonctionnement ovarien, avec obésité plus ou moins marquée, les mêmes doses de progynon ont entraîné une diminution nette de cette obésité et peu de temps après une grossesse normale, là où l'aménorrhée n'avait pu être définitivement guérie.

Il est difficile d'interpréter exactement le mécanisme intime des effets de ce traitement hormonal. Il est possible que les hormones favorisent une croissance de l'utérus, déterminant un fonctionnement normal de la muqueuse ; il est également possible que ce traitement influence directement l'activité des ovaires. L'hormone folliculaire semble provoquer, en même temps, la sécrétion hormonale lutéogène du lobe antérieur de l'hypophyse. Selon Neumann, ce fonctionnement normal secondaire des différentes glandes endocrines, permettrait alors d'expliquer la possibilité de la fécondation ultérieure chez les femmes primitivement stériles.

Beclère et François (1938), sur onze observations de femmes devenues enceintes sur un total de cent dix cas de stérilité, relèvent deux cas de grossesse après traitement par la folliculine ; Oshima relate un cas de grossesse après traitement de l'hypoplasie utérine par la folliculine.

Expérimentalement, déjà en 1934, Steinbach, Stacheli et Gruter ont pu démontrer que par des injections de folliculine (50.000 unités-souris), ils ont pu guérir un grand nombre de cas de stérilité chez des vaches et des truies. Les animaux stériles ainsi traités étaient ceux chez qui, après exclusion de toute autre cause, on ne pouvait accepter que le facteur endocrinien. L'action de la folliculine s'est manifestée, non seulement par l'apparition de rut, mais également par la reprise normale de l'activité ovarienne.

Nous apportons onze observations, la plupart concernant des stérilités primitives, soumises à un traitement par la folliculinothérapie, seule ou alternée avec des extraits opothérapiques ovariens totaux. Ces observations

ont été obligeamment mises à notre disposition par M. le professeur Vayssière.

Arrivés au terme de ce rapide exposé, nous soulignons qu'il ne s'agit pas là d'une mise au point épuisant toute la littérature de la question.

Les difficultés actuelles empêchant une bibliographie complète et à jour, nous nous sommes limités à la discussion des faits que nous avons pu consulter nous-mêmes.

III. LES INDICATIONS DE LA FOLLICULINE DANS LE TRAITEMENT DE LA STÉRILITÉ

Les indications thérapeutiques de la folliculine découlent — il est évident — de ses propriétés physiologiques. Elles sont basées presque exclusivement sur des données cliniques. Il serait plus pratique peut-être de les baser sur des tests de laboratoire comme le dosage de la folliculine dans le sang ou dans l'urine, mais, à la vérité, il faut bien admettre que ces dosages qui sont extrêmement précieux pour la recherche scientifique restent encore peu applicables dans l'ordre de la pratique de chaque jour. Il s'agit, en effet, de dosages basés uniquement sur l'action biologique observée chez l'animal de laboratoire, examens qui sont encore coûteux s'ils sont faits en séries. Ils ne deviendront véritablement pratiques que le jour, sans doute prochain, où nous pourrons faire dans le sérum sanguin de nombreux dosages quantitatifs des hormones génitales.

Les indications de la folliculine dans le traitement de la stérilité sont les suivantes :

— L'infantilisme génital (utérus infantile petit, à col effilé, associé ou non à un syndrome d'hypofolliculisme) (Rivoire) ;

— Les aménorrhées primaires ;

— La plupart des aménorrhées ou oligoménorrhées secondaires ;

— Les stérilités inexpliquées, où l'on a invoqué :

- a) L'hypoacidité vaginale ;
- b) L'impossibilité de nidation par évolution insuffisante de la muqueuse utérine ;
- c) Le manque de concordance entre les phénomènes menstruels et l'ovulation (?) .

L'infantilisme génital

Chatillon constate que les hypoplasies utérines occupent une place très importante parmi les causes de stérilité.

Fraenkel en note 37 cas, sur 134 de stérilité primaire.

Bumm estime qu'elles sont en cause dans deux tiers des cas de stérilité.

Graff et Petzold 130 fois sur 242 cas.

Pratiquement parlant, on peut diviser ces hypoplasies en trois groupes, suivant l'époque de la vie intra ou extra-utérine, durant laquelle s'est produit l'arrêt de développement.

1) L'utérus fœtal : arrêt de développement, durant la deuxième moitié de la vie intra utérine ;

2) L'utérus infantile : arrêt de développement durant les six ou sept premières années ;

3) L'utérus pubescent : arrêt de développement à partir de la septième année.

Les hypoplasies utérines sont, en général, combinées avec d'autres retards ou arrêts de développement des organes génitaux, d'autres organes, ou parfois même de tout l'organisme. Dans d'autres cas, ce dernier est bien développé et le système génital où seulement l'utérus est mal développé. Le diagnostic entre les trois variétés est souvent difficile. Pour Menge, un diagnostic entre un utérus fœtal et un utérus infantile, est pratiquement im-

possible. Par contre, on peut distinguer l'utérus infantile de l'utérus pubescent.

Quand on se trouve en présence d'un utérus fœtal, l'aménorrhée est toujours primaire et se maintient.

Chez les femmes porteuses d'un utérus infantile ou pubescent (Puech), on constate également une aménorrhée primaire ou des règles extrêmement faibles, accompagnées souvent d'une dysménorrhée intense.

La palpation bi-manuelle permet de constater que la flexion de l'utérus en avant est toujours assez accentuée. Le col est petit, conique, avec orifice externe punctiforme ; la sonde utérine habituelle ne peut y être introduite et doit être remplacée par le premier numéro des mandrins de Hegar ou un petit stylet, ou mieux encore par une bougie en gomme comme le conseille Douay.

La longueur de l'utérus (col et corps mesurés, si possible séparément) doit être notée avec soin, car selon Nurnberger, on peut en tirer d'utiles indications. Les rapports entre la longueur du corps et du col, selon cet auteur, sont les suivants :

	corps	2
Femme adulte	—————	= —
	col	1
	corps	1
Utérus infantile	—————	= —
	col	2
	corps	1
Utérus pubescent	—————	= —
	col	1

Dans les cas d'utérus fœtal, il n'y a pas possibilité de grossesse et si, par hasard, la fécondation se produit, l'avortement survient rapidement, l'utérus étant incapable de permettre la nidation et le développement de l'œuf.

Pour l'utérus infantile ou pubescent, les chances d'obtenir un résultat par un traitement approprié dépendent du moment où s'est produit l'arrêt de développement. Plus l'arrêt de développement s'est opéré tardivement, et plus les chances de voir l'utérus se développer sont grandes, surtout si la femme est réglée.

La thérapeutique doit viser à stimuler la croissance de l'utérus en agissant sur l'organe lui-même, sur les ovaires surtout et sur l'organisme en général.

Le *syndrome d'hypofolliculinisme*, qui accompagne souvent ces hypoplasies génitales, se présente, selon Rivoire, sous deux aspects cliniques assez différents.

Dans le premier cas, « hypofolliculinisme primaire », l'absence de sécrétion hormonale à l'âge de la puberté serait d'ordinaire d'origine anté-hypophysaire. Elle s'accompagne souvent d'autres signes de déficit pituitaire : infantilisme somatique, adiposité, insuffisance thyroïdienne ou surrénale, qui seraient les témoins d'une atteinte plus ou moins importante de cet organe ; parfois, il s'agit de tumeurs de la base, notamment un craniopharyngiome, parfois il s'agit d'une simple atrophie du lobe antérieur.

Mais dans d'autres cas, le trouble fonctionnel hypophysaire est plus parcellaire, touchant seulement la sécrétion gonadotrope : aussi n'existe-t-il pas d'autres symptômes que ceux de l'insuffisance ovarienne, et c'est cette forme pure qui est la plus fréquente et la plus intéressante du point de vue pragmatique.

Il s'agit, en général, d'une jeune fille grande et maigre présentant parfois des seins assez développés, mais ptosiques et constitués essentiellement par du tissu graisseux. Le corps est d'aspect plus ou moins masculin, avec des os épais, une enclature lombaire faible, une pilosité secondaire déficiente, ou au contraire excessive, à topographie masculine. L'examen génital révèle un infantilisme complet. La vulve est peu développée, le vagin petit, l'utérus atrophique. Il n'y a pas de cycles menstruels, mais souvent existe de la leucorrhée due à une hypersécrétion alcaline des glandes cervicales.

Les dosages hormonaux révèlent l'absence totale de la folliculine sanguine et urinaire, et souvent aussi celle des gonado-stimulines anté-hypophysaires. L'évolution de cette insuffisance ovarienne primaire est assez variable. Dans certains cas, l'hypofolliculinémie persiste indéfiniment, les cycles menstruels n'apparaissant pas ; l'infantilisme génital est dans ces cas définitif. Dans d'autres cas, plus fréquents, la fonction ovarienne finit par s'installer, mais reste toujours insuffisante : des périodes menstruelles surviennent, mais ne sont pas normales ; tantôt il y a oligoménorrhée, par insuffisance de la prolifération cyclique de l'endomètre, tantôt hyperménorrhée, par suite du manque de tonicité du muscle utérin, conséquence probable de l'hypofolliculinémie. En outre, les hémorragies menstruelles s'accompagnent presque toujours de dysménorrhée, celle-ci étant due à la persistance du type infantile de l'utérus, qui est trop conjonctif, peu élastique, particulièrement dans la région cervicale ; c'est probablement cela qui rend malaisé et douloureux l'expulsion des caillots sanguins et des débris endométriaux.

L'examen génital révèle, en outre, la persistance d'un certain degré d'infantilisme ; notamment une rétroversion utérine due à l'insuffisance du développement de la paroi antérieure de l'organe ; ou, au contraire, d'une antéversion excessive, angulaire. Ces malformations utérines, qui sont la conséquence directe de l'hypofolliculinémie, ne sont pas justiciables du traitement chirurgical, car elles s'améliorent remarquablement par une cure folliculinique intensive, ainsi que cela résulte des observations de H. Simmonet entre autres.

Dans le second groupe de cas que nous appellerons « hypofolliculinisme secondaire », la fonction végétative de la folliculine n'ayant pas été altérée, il n'y a pas d'infantilisme génital, mais seulement un certain degré d'atrophie régressive de l'utérus ; la lésion ovarienne est ici presque toujours primitive, étant la conséquence, soit de l'ablation chirurgicale ou radiothérapique de ces glandes, soit de leur atrophie spontanée (ménopause, infections pelviennes).

Outre l'aménorrhée et une atrophie lente des organes génitaux, cette forme d'hypofolliculinisme est caractérisée surtout par l'apparition de troubles vaso-moteurs, d'autant plus intenses que la suppression de la sécrétion folliculaire a été plus brutale.

En ce qui concerne les aménorrhées primaires, et la plupart des aménorrhées ou oligoménorrhées secondaires, nous nous contentons, faute de renseignements spéciaux, et afin d'éviter des redites, de rappeler très brièvement, d'ailleurs, une observation de Turpault. Cet auteur relate le cas d'une femme mariée de 21 ans, jamais réglée, grasse, ayant un utérus de la grosseur de celui d'une enfant d'une douzaine d'années. Après six mois de traitement folliculinique, les règles sont apparues. (L'exposé détaillé de ce cas se trouve au chapitre des Observations.)

Les stérilités inexpliquées

Plusieurs auteurs et, en particulier, Séguy et Vimeux, ont signalé l'intérêt de l'étude du pH des sécrétions féminines dans de nombreux cas de stérilités inexpliquées.

Ainsi Laffont et Bougarel, étudiant les sécrétions vaginales et cervicales de douze femmes, trouvent un pH augmenté.

On sait que la valeur moyenne normale des sécrétions vaginales oscille aux environs de 4,5 et que celles de la région cervicale oscille entre 7,2 et 7,4.

Les recherches de ces auteurs pratiquées à la moitié de la période menstruelle par feuillets à réaction (appareil de Wulff) ont montré que les sécrétions étaient huit fois sur douze insuffisamment acides.

Au point de vue de la stérilité, s'il est nécessaire de supprimer la cause première pathologique de l'altération du pH cervical, on peut hâter cette guérison et, en même temps, favoriser une fécondation éventuelle, en luttant contre l'alcalinité trop grande des sécrétions et non contre leur acidité présumée, comme le veulent certains auteurs.

Schockaert et Delrue, étudiant l'action de la folliculine sur le pH vaginal, concluent :

1° Que l'administration de la folliculine chez la femme ménopausée ou castrée, provoque une augmentation notable de l'acidité vaginale, restituant au vagin une teneur presque normale en ions H.

2° Que cette action se manifeste aussi bien, lorsque la folliculine est administrée par la voie sous-cutanée que lorsqu'on l'introduit directement sous forme d'ovules.

3° Et enfin qu'il est vraisemblable, que c'est à l'influence de la folliculinémie normale de la femme adulte, qu'il faut attribuer le maintien d'une concentration normale en ions H au niveau du vagin.

Turpault pense également que l'on oublie trop souvent dans la stérilité de rechercher le pH du vagin, au moment présumé de l'ovulation. Il faut, selon cet auteur, examiner la résistance des spermatozoïdes du mari dans ce milieu vaginal et étudier avec soin, et dans quel pH, ils conservent le plus longtemps leurs mouvements avec une amplitude normale.

Il faut tâcher d'obtenir que le pH vaginal soit un peu plus acide que le pH optimum pour le sperme du mari, de façon à favoriser l'ascension des spermatozoïdes vers le col, qui, s'il est normal, possède ou se rapproche de ce pH optimum.

Si l'on veut augmenter l'acidité vaginale, on peut pratiquer des injections d'acide lactique, ou mieux encore avec du glycogène qui permet aux bacilles lactiques de se développer et de produire l'acide lactique. Mais il est plus logique encore d'injecter de la folliculine dans les muscles, ce qui favorise le dépôt de glycogène dans les cellules du tractus génital, d'où facilité de production d'acide lactique.

On a insisté avec raison, ces dernières années, sur l'importance des glaires alcalines translucides du col dans le mécanisme de la fécondation.

Ainsi, pour Turpault, ces glaires indiquent que l'utérus réagit bien à la folliculine, mais ne donnent aucune indication certaine sur l'existence de l'ovulation.

En injectant de la folliculine, on favorise la production de ces glaires, et partant la fécondation, mais il faut au préalable une ovulation.

Simonnet et Brandwein, au cours de recherches cliniques relatives à l'emploi rationnel de la folliculine dans les troubles du fonctionnement ovarien, relatent quatre observations prises parmi douze sujets suivis par eux d'une manière systématique depuis plus de six mois. Ils concluent que la sécrétion cervicale est sous la dépendance de la folliculine et que cela explique, en partie au moins, l'action souvent favorable de cette hormone dans la stérilité.

Si l'hormone folliculaire n'est pas capable de provoquer directement une ovulation, elle paraît déterminer indirectement une excitation fonctionnelle ovarienne, par son action bien connue sur l'anté-hypophyse.

D'autre part, l'hormone folliculaire détermine l'évolution de la muqueuse utérine depuis le stade de repos, jusqu'au stade d'activité sécrétoire prégravidique, correspondant habituellement à la présence d'un corps jaune en activité.

Or, Novak et Graff ont montré que dans certains cas d'aménorrhée, la muqueuse utérine ne subit qu'une partie de son évolution sans jamais atteindre le stade sécrétoire. Des recherches plus récentes de Novak montrent qu'il peut en être de même chez les femmes présentant cependant des menstruations régulières en apparence normales.

Si, par conséquent, la stérilité dépend dans certains cas d'une évolution insuffisante de la muqueuse utérine inapte à recevoir et à fixer un œuf fécondé, il sera vraisemblablement possible — en fournissant à l'organisme le stimulus hormonal nécessaire pour parfaire la préparation de l'endomètre — de lutter avec succès contre cette stérilité.

On peut également se demander si certaines stérilités ne sont pas simplement dues à une absence de concordance entre le phénomène menstruel et l'ovulation. Si l'on suppose, en effet, que l'œuf est pondu à un moment tel que lorsqu'il arrive au niveau de la cavité utérine, la menstruation soit en train de se produire, on comprendra aisément que l'œuf ne peut se fixer sur cette muqueuse qui se désagrège.

De nombreuses observations réunies par G. Schickelé ont montré qu'il pouvait en être ainsi. Si on réussit, par des injections répétées d'hormone folliculaire, à modifier le rapport chronologique qui existe entre le cycle de la muqueuse utérine et l'ovulation, il est possible d'arriver à ce que l'œuf soit pondu à un autre moment de l'évolution utérine et arrive à se fixer sur une muqueuse prête à le recevoir, ne subissant plus l'hémorragie menstruelle. L'effet accélérateur de l'hormone folliculaire sur les phénomènes menstruels a été signalé, dès 1925, par J. Watrin, à la suite d'injections de liquide folliculaire pur.

L'hormone folliculaire permettrait donc, dans ces cas, à la fois de stimuler la maturation folliculaire et le développement de la muqueuse utérine, et de modifier les rapports qui existent entre le moment de l'ovulation et celui de la menstruation.

IV. MODE D'INTRODUCTION

Comme pour les autres hormones, la plupart des voies d'introduction médicamenteuse ont été utilisées pour la folliculine.

Son emploi par voie buccale est très pratique, mais c'est une voie onéreuse, car elle nécessite des doses beaucoup plus élevées que par la voie parentérale. Cependant, la di-hydrofolliculine est moins altérée par les sucs digestifs et des doses doubles suffisent. Les doses seront fractionnées et données loin des repas (Layani, Hinglais).

La voie d'introduction la plus employée est la voie sous-cutanée ou intra-musculaire, cette dernière étant adoptée par la majorité des auteurs.

La voie intra-utérine a été tentée déjà expérimentalement en 1935, chez la souris, par Forster. Ces résultats engagèrent Lindemann à essayer cette voie chez les femmes atteintes d'aménorrhée ou de stérilité.

Schafft publie le compte rendu de treize cas ainsi traités, avec onze succès et deux échecs. La technique suivie fut la suivante : Injection d'une solution huileuse de folliculine sur le bord antérieur du museau de tanche dans le tissu cervical (1 cc. correspondait à 10.000 unités internationales, la dose totale comprenait 30.000 unités internationales).

Certains auteurs ont essayé la voie nasale et la voie vaginale, relatant quelques succès thérapeutiques.

Comme notre maître, M. le professeur Vayssière, nous estimons que la voie intra-musculaire est la meilleure, étant facilement acceptée par le sujet et certainement plus active que la voie buccale. Elle semble être efficace dans huit cas sur l'ensemble de nos observations.

V. POSOLOGIE

La folliculine a été utilisée d'abord sous forme de folliculine cristallisée, puis de di-hydrofolliculine, enfin, sous forme de benzoate de di-hydrofolliculine.

D'autre part, son dosage a été exprimé successivement en unités-souris, unités-rats, unités-lapins, enfin en unités-internationales en 1932 (modifiées en 1935).

On sait que l'unité-internationale 1935 a été définie comme étant représentée par un dixième de millième de milligramme de l'étalon de benzoate de di-hydrofolliculine (déposé au « National Standard Institute » de Londres).

Cependant, comme la plupart des résultats obtenus jusqu'à présent ont été donnés en unités absolues (unités-rats ou unités-souris), il est nécessaire de définir une correspondance arbitraire entre ces diverses unités.

L'unité - internationale correspond approximativement :

à 5 U.-I. 1932

à 5 U.-souris

à 1 U.-rat.

Moricard, dès 1934, a insisté sur les avantages de la prescription pondérale des hormones. Cet auteur a montré que le milligramme est la dose usuelle de l'hormonothérapie humaine ; elle correspond à 10.0000 unités-internationales de folliculine, ce qui est la dose moyenne pour une période de un mois, tandis que la dose très forte est de 5 milligrammes.

La posologie hormonale de la folliculine dans le traitement de la stérilité dépend — il est inutile de le redire — de l'intensité des troubles et des altérations à traiter.

Pour Chalier et Rivoire, en cas d'insuffisance ovarienne précoce ou de la puberté, il faut pratiquer un traitement intensif et prolongé pour arriver à corriger les malformations utérines. Ces auteurs conseillent d'injecter par voie intra-musculaire de préférence, 50 à 250.000 unités-internationales par semaine, pendant deux à trois mois. Les solutions huileuses seront préférées, car elles ont l'avantage de ralentir l'absorption de l'hormone et de permettre ainsi l'espacement des injections.

Kaufmann, de même, conseille d'employer des doses fortes : 100.000 à 300.000 unités-internationales par mois, tandis que d'autres auteurs tels que Chome considèrent que si l'on n'obtient pas de résultats avec des doses moyennes de 100.000 unités-internationales, on n'obtiendra pas plus avec des doses fortes.

Cet auteur conseille de se guider sur certaines réactions pour juger si la dose utile a été atteinte. Ainsi une réaction mammaire marquée indiquerait que la dose thérapeutique a été dépassée (Sauphar) ; une abondante sécrétion des glandes cervicales indiquerait l'imprégnation folliculinique (Sainton, Simonnet et Brouha).

Nous regrettons de ne pas avoir été en mesure de pratiquer des dosages hormonaux systématiques qui nous auraient permis de mieux interpréter nos résultats.

Nous nous limitons à la simple mention systématique de la thérapeutique appliquée dans chacun de nos cas :

Cas n° 1 : Injections d'extrait d'ovaire total, puis 50.000 U.-I. de di-hydrofolliculine.

Cas n° 2 : 24 piqûres d'une préparation ovarienne.

Cas n° 3 : 60.000 U.-I. de dihydrofolliculine.

Cas n° 4 : 20.000 U.-I. de dihydrofolliculine par mois.

Cas n° 5 : 40.000 U.-I. de dihydrofolliculine.

Cas n° 6 : Une injection de 50.000 U.-I. de dihydrofolliculine.

Cas n° 7 : 60 capsules dosées à 2 cgr. de dihydrofolliculine.

Cas n° 8 : 30.000 U.-I. de dihydrofolliculine.

Cas n° 9 : 6 comprimés de dihydrofolliculine à 2 mgr. 10 jours par mois pendant 4 mois.

Cas n° 10 : Ovaire total par voie buccale, puis 20.000 U.-I. de dihydrofolliculine par mois.

Cas n° 11 : Capsules de dihydrofolliculine à 2 cgr. 4 par jour, 10 jours par mois.

En résumé, les doses globales de folliculine varient suivant les cas et les auteurs de 1.000 à 50.000 unités-internationales par injection ; la dose totale pouvant atteindre, suivant la gravité du cas, 50.000 à 200.000 unités-internationales réparties en un mois. La durée totale du traitement ne devant pas dépasser trois mois avec un pareil dosage.

Au bout de ce temps, on suspendra le traitement pendant quelques mois pour éviter une inhibition trop forte de l'ovaire et une prolifération trop intense de l'endomètre, quitte à le reprendre après un certain temps d'arrêt, si on a constaté un effet favorable.

En cas d'échec, on aura recours à une thérapeutique excito-ovarienne avec des préparations anté-hypophysaires (Rivoire).

Précisons encore, avant de clore ce paragraphe, qu'il n'y a aucune différence, contrairement à l'opinion répandue par certains fabricants de produits opothérapiques, entre la folliculine ovarienne et la folliculine urinaire. Il n'y a donc aucune raison de préférer les préparations obtenues par extraction ovarienne, qui sont plus coûteuses, et qui contiennent beaucoup moins d'hormone.

VI. MOMENT DE L'APPLICATION

Dans les cas de stérilité liés à un infantilisme génital, le traitement, pour plusieurs auteurs (P. Muller, etc.) ne serait utile que jusqu'à la vingtième année. Pour Opitz, après 25 ans, il est douteux qu'on obtienne des résultats.

Il semble cependant que chez bien des femmes le développement de l'utérus n'est pas atteint avant 25-30 ans.

Pratiquement, cependant, on ne peut guère tenir compte de ces remarques, car nombreux sont les gynécologues qui ont traité avec succès des utérus mal développés après l'âge de 20 et 25 ans. En outre, lorsque la jeune fille est réglée, il est exceptionnel qu'elle soit amenée à consulter un médecin pour l'examen des organes génitaux.

Il y aurait peut-être une grande utilité à conseiller aux mères de famille un examen de leurs filles au point de vue génital vers 16-20 ans. Cet examen permettrait de dépister nombre d'hypoplasies qui, traitées précocement, seraient plus curables et donneraient la possibilité dans la suite à nombre d'entre elles de devenir mères.

VII. RÉSULTATS

D'une manière générale, on peut affirmer que plus une aménorrhée est de longue durée et d'autant moins on a de perspectives d'obtenir un résultat positif par la folliculine.

Si nous parcourons les diverses publications qui nous ont été accessibles, nous trouvons que les pourcentages de guérisons varient considérablement selon les auteurs.

Schultze relève des résultats positifs dans 30 % des cas de stérilité avec hypoplasie génitale, traités par des hormones. Gerloff arrive aux mêmes conclusions.

Solal, sur 77 cas de stérilité primitive, ne relève que 3 cas de grossesse après administration de folliculine.

Béclère et François, sur 11 observations de femmes devenues enceintes relèvent 2 cas de grossesse après traitement par la folliculine.

Serdukoff note 6 % de succès. Brouha et Simonnet, Buschbeck, d'Alessandria, Arcieri, Clauberg, Neumann, Pouget (ce dernier utilise l'agomensine) rapportent des résultats positifs, mais sans en indiquer le pourcentage.

Notre statistique est certes trop modeste pour permettre des conclusions à caractère pragmatique définitif. De plus, est-il prématuré d'en tirer des enseignements et des appréciations statistiques rigoureusement valables. Aussi croyons-nous qu'il est plus utile de synthétiser dans le tableau ci-après les résultats qui se dégagent de l'ensemble de nos observations :

AGE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT SUIVI	RÉSULTATS
19 ans	Stérilité	Injections d'extrait d'ovaire total puis 50.000 U-I de dihydrofolliculine	Grossesse
26 ans	Stérilité	24 piqûres d'une préparation ovarienne ?	Grossesse
"	Stérilité	60.000 U-I de dihydrofolliculine	Grossesse
20 ans	Stérilité	20.000 U-I de dihydrofolliculine par mois	Grossesse
33 ans	Stérilité	40.000 U-I de dihydrofolliculine	Grossesse
20 ans	Stérilité	Une injection de 50.000 U-I de dihydrofolliculine	Grossesse
33 ans	Stérilité	60 capsules dosées à 2 cgr. de dihydrofolliculine	Grossesse Grossesse
20 ans	Stérilité	30.000 U-I de dihydrofolliculine	Grossesse
23 ans	Stérilité	6 comprimés de dihydrofolliculine à 2 mgr. 10 jours par mois pendant 4 mois	Grossesse
19 ans	Stérilité	1) Ovaire total par voie bucale, 20 gouttes par jour, 20 jours par mois 2) 20.000 U-I de dihydrofolliculine par mois	Grossesse. " Grossesse
28 ans	Stérilité	Capsules de dihydrofolliculine à 2 cgr. 4 par jour, 10 j. par mois	Grossesse

VIII. INCIDENTS OBSERVÉS AU COURS DU TRAITEMENT AVEC LA FOLLICULINE

A ne prendre en considération que les résultats expérimentaux (Lacassagne), on serait tenté de craindre

qu'avec des doses aussi élevées de folliculine, on puisse provoquer, à la longue, des altérations corrélatives du tractus génital, pouvant aboutir à des modifications prolifératives du type précancéreux.

En réalité, ces craintes ne semblent point justifiées quand il s'agit de la clinique humaine.

En effet, tout récemment encore, S.-H. Geist et U.-J. Salmon (*A. J., Obst. Gyn.*, janvier 1941, p. 29) ont montré que chez la femme, il est exagéré de croire à la possibilité de production de cancer par ce traitement et que des doses allant jusqu'à 53.400.000 unités-internationales (doses qu'il n'est jamais nécessaire de dépasser) n'ont produit aucun effet carcinogène évident.

CONTRE-INDICATIONS

Parmi celles-ci, il faut noter :

1° Les *tumeurs* malignes et bénignes, les *fibromes de l'utérus et de ses annexes* qui, sous l'influence de la folliculine, pourraient subir un véritable coup de fouet.

2° Les *lésions inflammatoires de l'utérus et de ses annexes* ; on sait, en effet, que la folliculine exerce une action congestionnante sur la plupart des viscères abdominaux.

3° *L'hyperfolliculinémie* : La formule simpliste suivant laquelle l'aménorrhée constitue un signe d'hypo-fonctionnement ovarien et la métrorragie, un signe d'hyperfonctionnement de la même glande, s'avère souvent inexacte. En effet, écrivent Moricard et Saulnier, « les études faites en prenant pour base l'exploration cyto-hormonale, conduisent à affirmer que l'aménorrhée ou les

métrorragies peuvent traduire l'une ou l'autre une hyposécrétion ou une hypersécrétion folliculiniques. Ainsi un même trouble fonctionnel peut avoir, chez deux femmes, un point de départ hormonal strictement opposé ».

Les seules données cliniques renseignent souvent insuffisamment sur la nature du trouble hormonal, d'où l'intérêt qu'il y a de recourir — dans la mesure du possible — aux dosages hormonaux dans l'urine et le sang.

Si ces investigations de laboratoire sont impossibles, il suffit de se rappeler, ainsi que l'indiquent Séguy et Chalier, les signes cardinaux du syndrome d'hyperfolliculinémie :

1° Congestion mammaire très précoce dans le cycle, congestion intense et très douloureuse ;

2° Douleur intermenstruelle plus ou moins vive, siégeant au niveau des deux ovaires, prédominant en général sur l'un d'eux ; assez souvent l'ovaire augmenté de volume peut être perçu par le toucher ;

3° Sécrétion cervicale translucide, atteignant une intensité et une durée anormales ; à cette sécrétion glaireuse fait parfois suite une petite métrorragie intermenstruelle ;

4° Règles en général douloureuses, trop abondantes, avec caillots et glaires ; souvent présence de débris muqueux plus ou moins abondants (dysménorrhée membraneuse) ; le plus souvent, le cycle est raccourci, parfois jusqu'à trois semaines et même plus (règles de quinzaine) ;

5° Plus rarement, règles insuffisantes, voire insignifiantes, mais avec, presque toujours, évacuation de débris muqueux. Fait important, cette menstruation insuffisante s'accompagne d'un engorgement mammaire qui, parfois, persiste après la fin des règles, permettant de rattacher cette insuffisance menstruelle à sa véritable cause, l'hyperfolliculinémie.

Observations

Dans ce chapitre nous exposons, en premier lieu, les observations personnelles recueillies dans le service de notre Maître, M. le professeur Vayssière, de même qu'une observation due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Chosson. La deuxième partie est réservée à l'exposé très succinct d'une série d'observations françaises et étrangères qui nous ont paru étayer notre thèse.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

(dues à l'obligeance de M. le professeur Vayssière)

OBSERVATION N° 1

Mme N..., 19 ans. Vue en juillet 1939. Aurait eu, en mai 1939, un avortement après 15 jours de retard des règles.

Règles très peu abondantes. Traitement par injections d'extrait d'ovaire total. De juillet à septembre 1939, reçoit cinq injections de Progynon à 10.000 unités. Dernières règles, du 14 au 17 août, puis grossesse évoluant sans incidents notables.

OBSERVATION N° 2

Mme A..., 26 ans. Examinée en décembre 1939. Dernières règles, du 8 au 12 juin 1939. A été traité en PJoogne, en avril 1939, pour atrophie utérine, retard de règles et dysménorrhée.

A reçu 24 piqûres d'une préparation ovarienne. Au moment de l'examen : Grossesse de 5 mois 1/2, évoluant normalement. Bassin limite, Accouchement le 23 mars 1940, terminé par application des forceps.

OBSERVATION N° 3

Mme B... Premières règles à 14 ans, assez régulières de 17 à 21 ans, puis retard quelques fois. En 1937, retard de 3 mois. Règles très peu abondantes, un jour seulement. Un mois sur deux, dysménorrhée. Examen : utérus assez bien, bonne position, mais annexes non perceptibles.

Progynon à 10.000 unités ; deux piqûres en juin, une en août, deux en septembre. Règles du 15 au 19 août, puis le 13 et 14 septembre. Dernière injection début octobre. Ce jour-là, quelques gouttes de sang. Le 6 novembre, réaction de Brouha négative. Injection de folliculine les 16 et 26 novembre. Le 16 novembre, quelques pertes de sang. Plus de pertes rouges à partir du 26 novembre, et en réalité, grossesse évoluant sans doute depuis le 25 octobre. Accouchement prématuré le 14 juin. Fœtus de 2.850 grammes.

OBSERVATION N° 4

Mme V..., 20 ans. Premières règles à 10 ans. Règles chaque 30 jours durant 3 jours. Mariage il y a un an et demi. Depuis trois ans, règles toujours régulières, mais très peu abondantes. Avortement, il y a dix mois (de 2 mois 1/2). Depuis, règles moins abondantes, malgré crinex (subtotal d'ovaire), 50 gouttes par 24 heures, quinze jours par mois. Migraines, bouffées de chaleur, insomnie.

Examen (9 mars 1938) : utérus petit, annexes non perçues. Traitement : dihydrofolliculine, deux ampoules à 10.000 unités, huit jours et quinze jours après les règles. A partir de juin, règles plus abondantes. Dernières règles : 18-20 juillet.

Accouchement le 29 avril 1939, normal.

OBSERVATION N° 5

Mme K... (repasseuse), 33 ans, nullipare, mariée depuis 1923, réglée à 16 ans. Depuis l'opération de 1937 (ablation d'un kyste de l'ovaire gauche), règles avec avance, parfois deux fois dans le mois.

Autrefois, règles avec retard, durée 4-5 jours, abondantes, sans douleurs ni caillots.

Examen (2 mars 1938) : Utérus petit antéfléchi, à gauche rien de particulier, à droite rien.

Exploration cervicale en avril 1938. Impossibilité de placer les tiges de laminaire : utérus infantile.

Traitement : 4 piqûres de benzogynœstryl en juin 1938. Dernières règles : du 1^{er} au 4 juillet 1938.

Accouchement le 30 avril 1939. Poids fœtal : 2.800 grammes.

OBSERVATION N° 6

Mme M..., 20 ans. Mariée depuis juillet 1939. Réglée à 12 ans. Avant le mariage, règles chaque 28 jours durant 4 jours, depuis le mariage avance de 8 à 10 jours tous les mois, durée 3 jours avec douleurs, sans caillots. Examen le 15 mars 1940 : col très en

arrière, petit, normal, utérus en bonne position, petit, dur, non douloureux, très antéfléchi. Annexes droites un peu empâtées ; annexes gauches : rien.

Traitement : une piqûre de benzogynœstryl 5. Dernières règles : du 27 avril au 1^{er} mai 1940. Accouchement le 5 février 1941. Poids fœtal : 3.260 grammes.

OBSERVATION N° 7

Mme R..., 33 ans. Examinée le 1^{er} juin 1938. Mariée depuis cinq ans. Au cours des trois premières années de son mariage, elle signale plusieurs avortements provoqués, de 5 à 6 semaines. Depuis deux ans, ayant évolué, elle désire vivement une grossesse. Règles chaque 30 jours durant 4 jours, moins abondantes depuis un an. Pendant 3 mois, absorption de 60 capsules dosées à 2 centigr. de dihydrofolliculine pendant les dix jours suivant les règles. Règles devenues plus abondantes, durant six jours au lieu de quatre. Finalement, la malade, revue le 11 décembre 1939, présente une grossesse au 6^e mois évoluant normalement.

OBSERVATION N° 8

Mme A..., 20 ans. Mariée depuis près de trois ans. Se plaint de stérilité. Règles un peu irrégulières, peu abondantes, en général chaque 30 jours, durent 5 jours. Souvent, crises de dysménorrhée et retard de 6 à 15 jours. Corps utérin peu volumineux. Le 21 novembre 1938, on ordonne des injections de dihydrofolliculine à 10.000 unités-internationales, deux fois par mois.

Du 14 au 19 décembre 1938, après deux injections, les règles sont avancées de trois jours et plus abondantes. Une injection est encore pratiquée au début de janvier 1939. Les règles ne réapparaissent plus et une grossesse évolue sans incidents. Accouchement le 28 septembre 1939.

OBSERVATION N° 9

Mme R..., 23 ans. Examinée le 16 octobre 1939, règles avec retard de 6 jours à un mois. Actuellement, dernières règles du 22 au 29 juillet. A l'examen, utérus gravide, de forme un peu irrégulière. Revue le 20 novembre 1939, le diagnostic de grossesse se confirme. Cette malade, se plaignant de stérilité, avait suivi en mars, avril, mai et juin, un traitement hormonal : administration de comprimés de dihydrofolliculine. (2 comprimés à 2 milligr. 3 fois par jour, 10 jours par mois, du 2^e au 12^e jour du cycle.)

OBSERVATION N° 10

Mme J..., 19 ans. Règles irrégulières, peu abondantes, retards fréquents. En 1933, deux mois de retard. Vue en août 1935, absence de règles depuis le 2026 mai. Utérus en rétro version, avec ovaires gros comme des amandes et douloureux. Réaction d'A. Brouha négative. Administration de suc d'ovaire total par voie buccale, 20 jours par mois, 20 gouttes par jour, en solution hydro-alcoolique correspondant à 0 gr. 30 de glande fraîche par centimètre-cube. Apparition des règles du 27 août ad 4 septembre, puis symptômes de grossesse, et accouchement le 1^{er} juillet 1936. Après cet accouchement, règles toujours irrégulières, avec retards fréquents. En 1939, après un retard de trois semaines, retour avec débris membranoux (possibilité d'avortement). En 1940, traitée pour stérilité et hypoménorrhée, par injections de dihydrofolliculine à 10.000 unités-internationales par ampoule, 2 ampoules par mois. Dernières règles du 2 au 9 octobre, depuis grossesse évoluant normalement.

OBSERVATION N° 11

Mme L..., 28 ans. Traitée pour hypo ménorrhée et stérilité par capsule de Progynon à 2 centigr., 4 capsules par jour, 10 jours par mois, dans la première dizaine suivant les règles. Dernières règles du 20 au 23 septembre 1937. Accouchement le 10 juin 1938, normal.

OBSERVATION N° 12

Mme G..., 24 ans. Première grossesse en 1936. Grossesse angulaire, avec quelques hémorragies au début, et enchâtonnement du placenta au moment de la délivrance, après expulsion d'un enfant normal de 3.250 gr., le 4 avril 1936.

En mai 1937, malgré sevrage depuis le mois de février, absence de règles. Le corps utérin est au-dessous du volume normal. Administration d'abord d'extrait d'ovaire total par voie bucale (20 gouttes par jour, 15 jours par mois de solution correspondant à 0 gr. 30 de glande fraîche par centimètre cube). Pas de résultats. Le 23 juillet, on conseille un traitement mixte avec extrait thyroïdien (1 cgr. par jour, 15 jours par mois de solution correspondant à 0 gr. 30 dosée à 10.000 unités-internationales par ampoule. Le traitement est effectué en novembre, décembre et janvier 1938. En janvier et février, réapparition de règles normales, puis grossesse sans incidents et accouchement le 14 novembre 1938. En mars 1940, la jeune

femme se plaint d'aménorrhée. Deux injections de dihydrofolliculine aux mêmes doses sont conseillées chaque mois. La menstruation réapparaît, mais souvent irrégulière, avec quelques fois des retards de 3 à 4 semaines. La malade est perdue de vue depuis décembre 1940.

OBSERVATION N° 13

(Résumé)

(due à l'obligeance de M. le professeur agrégé Chosson)

N..., 30 ans, sans profession. Régulée vers 13 ans. Cycle de 28 jours environ, durée des règles irrégulière, variant de 2 à 5 jours. Signale une période d'aménorrhée spontanément guérie, de 2 mois. Mariée depuis 4 ans, pas de grossesse. Signale une dysménorrhée intermittente, avec douleurs très violentes. Consulte, le 6 septembre 1940, à l'occasion d'une de ces crises douloureuses. Examen : Utérus en rétroposition antéfléchi, d'un volume nettement inférieur à la normale. A droite, petite masse annexielle du volume d'une amande, molle, douloureuse. Traitement après les règles de novembre : association de benzoate de dihydrofolliculine, 5 mgr., le 10^e jour après le début des règles, et proluton : 5 mgr., les 15, 17, 19^e jours. Ce traitement est poursuivi 3 mois. Arrêt d'un mois. Repris en mars. Grossesse en avril 1941. Actuellement se déroule sans incident.

N.-B. — A titre documentaire, nous relatons ces deux dernières observations (n° 12 et n° 13), bien que le traitement mixte entrepris : extrait d'ovaire total, puis simultanément dihydrofolliculine et extrait thyroïdien dans l'une : dihydrofolliculine et proluton dans l'autre, ne réponde pas strictement au sujet de notre thèse.

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

OBSERVATION N° 1

(L. Brouha et H. Simonnet, *Presse Médicale*, 16 novembre 1927)

S..., 33 ans. La menstruation débute à 12 ans, régulière, peu abondante, et précédée de douleurs abdominales d'intensité variable, qui débuent, en général, une quinzaine de jours avant l'apparition de l'écoulement. La menstruation elle-même n'est pas douloureuse. Mariée à 23 ans. Les règles restent tout d'abord normales, puis au cours de 1925, diminuent progressivement. Actuellement, durent un jour, peu abondantes. La malade présente une adiposité marquée. L'utérus est petit, en position normale.

On institue le traitement par injection de 1 cc. d'hormovarine tous les jours, pendant les 15 jours qui précèdent la date présumée de la prochaine menstruation.

Dès le 2^e mois de traitement, les douleurs pré-menstruelles ont disparu presque complètement et les règles plus abondantes durent 2 jours.

Le même traitement est appliqué pendant 2 mois encore. A ce moment, l'examen gynécologique révèle un utérus de dimensions normales, mais le col est petit, avec orifice punctiforme. Dilatation du col suivie d'une nouvelle série d'injections faites comme précédemment. Règles normales. La série d'injections suivantes est interrompue parce que l'état de l'utérus fait penser à une possibilité de grossesse.

Les règles ne se produisent pas, et le dernier examen pratiqué a permis de poser le diagnostic de grossesse de 4 mois environ.

OBSERVATION N° 2 (L. Brouha et H. Simonnet)

L..., 28 ans. Réglée depuis l'âge de 13 ans. La menstruation est toujours régulière, douloureuse, l'écoulement est peu abondant. Mariée depuis 4 ans. Jamais la moindre indication de grossesse. Utérus normal. Réglée le 15 janvier. Reçoit, du 27 janvier au 6 février, 40 unités de folliculine. Nouvelle menstruation qui survient le 6 février (avance de 5 jours), dure 2 jours, écoulement peu abondant.

Reçoit 60 unités de folliculine dans les trois dernières semaines de février. En mars, le traitement est interrompu parce que l'as-

pect de l'utérus permet de penser à une grossesse. Ce diagnostic se confirme dans la suite. Evolution normale.

OBSERVATION N° 3 (L. Brouha et H. Simonnet)

X..., secondipare. Réglée normalement, mais l'écoulement menstruel est devenu moins abondant depuis un an. La malade présente une nervosité exagérée, des bouffées de chaleur, des névralgies faciale, sciatique, crurale.

Désireuse d'avoir de nombreux enfants, elle vient souvent consulter parce que depuis 2 ans 1/2 il lui est impossible de redevenir enceinte, une légère métrite du col a été guérie fin 1926 par cautérisation au nitrate.

En mai 1927, la malade reçoit 5 fois 10 unités dans les dix jours qui précèdent la date habituelle des règles.

Celles-ci ne se produisent pas. Une grossesse normale évolue.

OBSERVATION N° 4 (L. Brouha et H. Simonnet)

C..., 25 ans. Menstruation depuis l'âge de 15 ans, régulière mais peu abondante.

Mariée depuis 2 ans. Fausse couche en août 1926, suivie d'une diminution marquée de l'intensité de l'écoulement menstruel qui dure quelques heures.

On institue un traitement à raison de 100 unités par mois réparties en injections dans la quinzaine qui précède les règles. L'écoulement menstruel augmente d'abondance. En juillet, l'état de l'utérus, nettement augmenté de volume, fait penser à une grossesse. Examen de la malade en septembre : grossesse de 2 mois 1/2 environ, évoluant normalement.

OBSERVATION N° 5 (résumé)

Dans Thèse Sznitkies (S.) Bordeaux 1936

Professeur Jeanneney

Mme M..., 31 ans, consulte, en juin 1932. Réglée à 14 ans, régulièrement, durée 8 à 10 jours. Règles très douloureuses les premiers jours. Présente quelques douleurs lombaires depuis son mariage (à 25 ans). N'a jamais eu de grossesse. Il s'agit d'une prébacillaire, pâle, anémique, toussant, qui a présenté plusieurs crises de coliques hépatiques. A l'examen, les organes génitaux ont un développe-

ment normal, mais il existe des pertes blanc-jaunâtre de réaction acide au tournesol. On conseille des injections alcalines et six piqûres de gynoestryl chaque mois, dans les huit jours précédant les règles, et d'avoir des rapports pendant les dix jours qui suivent les règles. En octobre 1934, la malade nous annonce la naissance d'un fils.

OBSERVATION N° 6 (Clauberg)

Femme de 24 ans, mariée et restée stérile pendant trois ans. présente un utérus antéfléchi et en rétroposition. Avec un traitement par l'hormone ovarienne, 200.000 unités-souris, une grossesse se produit qui est mise en évidence par les réactions urinaires, douze jours après la date où les règles auraient dû survenir et vingt-quatre jours après l'injection de progynon.

OBSERVATION N° 7 (C. Bécèle et E. François)

Mme B..., 34 ans, stérilité primitive. Troubles secondaires des règles : aménorrhée de six mois suivie de métrorragie. Utérus antéfléchi, obésité.

Hystéro salpingographie le 2 mars 1933 : Perméabilité tubaire bilatérale normale. Régime alimentaire strict et traitement hormonal (folliculine) prolongé.

Première grossesse en novembre 1933 : avortement spontané en 1934 :

Deuxième grossesse en juin 1934 : accouchement le 13 avril 1935.

Troisième grossesse en septembre 1936 (perdue de vue en février 1937).

OBSERVATION N° 8 (C. Bécèle et E. François)

Mme S., 21 ans. Stérilité primitive. Troubles secondaires des règles. Obésité. Utérus très petit, antéfléchi. Hystéro salpingographie le 12 mars 1934 : Cavité utérine très petite, perméabilité bilatérale normale. Traitement hormonal (folliculine) et régime alimentaire. Grossesse en juillet 1934. Accouchement le 28 avril 1935.

OBSERVATION N° 9 (E. Pouget)

Mme S..., 22 ans. Mariée depuis deux ans. Aucun antécédent génital, règles régulières, non douloureuses, mais peu abondantes. A l'examen : organes génitaux infantiles, glandes mammaires peu développées, caractères sexuels secondaires peu accusés. En juin

1924, traitement par extrait ovarien (Agomeusine), quatre comprimés par jour, dix jours par mois. En même temps, prescription d'injections alcalines et recommandation de rapports peu fréquents, de préférence à l'approche des règles. En mars 1925, la malade revient consulter, elle est enceinte de cinq mois.

OBSERVATION N° 10 (M. Turpault)

Femme mariée de 21 ans, jamais réglée. Type thoracique, grasse, 57 kgs, 1 m. 53. Poils pubiens et axillaires peu fournis, faisant penser à une insuffisance thyroïdienne, mais intelligence vive. Seins petits, noyés dans la graisse. Utérus de la grosseur de celui d'une enfant d'une douzaine d'années. Six mois de traitement avec 30 milligr. de benzoate de dihydrofolliculine ont amené les règles cinq mois après traitement avec 10 milligr. par mois de dihydrofolliculine avec addition de corps jaune. L'utérus est devenu presque normal, et actuellement grossesse de six mois.

OBSERVATION N° 11 (Buschbeck)

Femme de 37 ans, mariée depuis quinze ans (en 1929). A eu un accouchement prématuré de huit mois avec un enfant non viable. Ses règles deviennent anormales et rares à partir de 1932. A partir de février 1933, elle est soumise à un traitement folliculinique (150.000 unités internationales de progynon B). Règles normales de nouveau. En décembre 1933, aménorrhée, en mars 1934, grossesse.

OBSERVATION N° 12 (Buschbeck)

Femme de 39 ans. Règles toujours irrégulières et douloureuses dont la durée est de cinq à six jours. Mariée depuis 1919, elle est stérile. Examen (février 1934) : pilosité viriloïde, utérus infantile en anté-flexion, dur, très petit (6 cm.). Hystérosalpingographie : perméabilité nette d'une trompe au moins. Soumise à un traitement par la folliculine, elle reçoit au total 1.450.000 unités de progynon. Après ce traitement, règles régulières et abondantes. En mai 1935, diagnostic de grossesse.

OBSERVATION N° 13 (Buschbeck)

Femme de 28 ans. Aménorrhée depuis deux ans. Petit utérus, (6 cm. 1/2). Signes d'insuffisance ovarienne. Après une seule injection de 500.000 unités-internationales de progynon (2 juin 1933), la malade ne revient plus. Onze jours après, elle a une métrorragie qui dure quatre jours (règles ?). Le 9 août 1933, elle reçoit 500.000

U-I de progynon. Le 9 août elle a une légère perte rouge. Le 16 septembre l'examen clinique permet de diagnostiquer une grossesse.

OBSERVATION N° 14 (Buschbeck)

Femme de 28 ans. Examinée en mai 1935 pour douleurs. Règles normales. Mariée depuis octobre 1933, elle est stérile. Examen gynécologique normal, sauf quelques adhérences au niveau de la région appendiculaire (Appendice normal). La malade est soumise à un traitement folliculinique (100.000 U-I de progynon B huileux). Après ce traitement les règles n'apparaissent plus et un examen hormonal permet d'affirmer une grossesse.

OBSERVATION N° 15 (Buschbeck)

Femme de 34 ans de constitution athlétique avec quelques traits masculins. Vient consulter pour des douleurs cycliques qui durent trois-quatre jours. Les règles durent sept jours en moyenne. Est stérile depuis 1933 et désire avoir un enfant. Examen : petit utérus dur, col allongé. Le onzième jour (15 novembre 1934), après le début des dernières règles, on lui administre 100.000 U-I de progynon B huileux. Les règles suivantes n'apparaissent pas. Le 19 décembre 1934 : Aschheim-Zondek positif.

Conclusions

L'étude détaillée des propriétés biologiques de la folliculine, tant chez la femme impubère que chez l'adulte, montre le rôle capital qui revient à cette hormone dans le développement du tractus génital, préparant ainsi le terrain aux futures gestations.

Parmi les traitements actuels de la stérilité féminine (qu'elle soit due à une atrésie du col, à des cervicites, à des déviations utérines, à des hypoplasies partielles ou totales du tractus génital, etc.), l'hormonothérapie folliculinique, administrée de préférence par la voie intramusculaire est une méthode que le praticien peut très facilement mettre en œuvre. La posologie sera individuelle, compte tenu de l'état morphologique du tractus génital et du type fonctionnel ovarien.

Les doses très différentes utilisées ne sont certes pas un argument décisif, car en matière d'hormones, les doses faibles peuvent s'avérer quelquefois plus actives que les doses massives.

Cette thérapeutique ne comporte pour ainsi dire aucun risque (des doses massives de folliculine ne semblant pas capables de provoquer des proliférations de type pré-cancéreux) et ses échecs sont proportionnellement moins fréquents qu'avec les autres méthodes de traitement.

Notre petite statistique personnelle constitue à ce point de vue une heureuse expérience, car toutes nos malades en ont tiré un bénéfice rapide et net (grossesse).

Il est juste de souligner pourtant que certaines femmes, après avoir vu survenir une grossesse à la suite d'injections de folliculine, essayent ultérieurement, sans succès, d'obtenir de nouveau un résultat favorable avec

la même thérapeutique. De plus, il est non moins certain que dans beaucoup de cas, le succès peut n'être qu'une coïncidence.

De toutes façons, et en guise de conclusion générale, nous pouvons dire que, sans vouloir considérer les faits que nous apportons comme étant absolument convaincants, nous nous permettons de signaler ces différentes observations qui, malgré l'absence de contrôle hormonal, pourront ultérieurement être mieux interprétées par des auteurs plus documentés que nous. Il est, en effet, regrettable que l'outillage scientifique et technique de la Faculté de Médecine et surtout des Hôpitaux de Marseille ne permette pas de pratiquer de façon systématique les dosages biologiques et hormonaux si nécessaires pour la clinique et la thérapeutique de la stérilité.

Lu et approuvé
Le Président de Thèse :
E. VAYSSIERE.

Vu et approuvé
Le Doyen :
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 1^{er} Juillet 1941

Le Recteur :
P. MARTINO

O

Bibliographie

- ARCIERI M. D'ALESSANDRIA. — Sterilità femminile ed ormone folliculare. *La Rassegna di Clinica, Terapia et Scienza Affini*, Mars-avril 1933, cf. *Gynécologie et Obstétrique* 1935, p. 367.
- BÉCLÈRE (C.) et FRANÇOIS (E.). — Onze observations de femmes devenues enceintes, sur un total de 110 cas de stérilité. *Bulletin Société Obstétrique et Gynécologie de Paris*, 1938, p. 51.
- BERMINGHAM (G. DE). — Essai de justification de l'endocrinothérapie par l'hormone du follicule ovarien. Thèse Paris 1935.
- BERNHARDT (F.). — Hormonothérapie en gynécologie. *Wien. med. Woch.*, 16 avril 1938, N° 16, pp. 433-440 et *Wien. Klin. Woch.*, 17 juin 1938, N° 24, pp. 667.
- BROUHA (L.) et SIMMONET (H.). — Recherches cliniques sur l'hormone folliculaire. *Presse Médicale*, 16 novembre 1927, N° 92, pp. 1393-1396.
- BUSCHBECK. — Traitement hormonal de la stérilité féminine. *Munchener Medizinische Woch.*, 18 octobre 1935, p. 1677.
- CHALIER (A.). — Le traitement médical et chirurgical de la stérilité. *Revue Française de Gynécologie et d'Obst.*, mai 1936, N° 5, pp. 385-512.
- CHATILLON. — Traitement opothérapique, dans la stérilité par hypoplasie utérine. *Gynécologie et Obstétrique*, 1927, p. 81.
- CHOMÉ (E.). — Aménorrhée. Traitement : in *Encycl. méd.-chir. Gynécologie*, p. 160.
- CLATBERG (C.). — 1) Études sur l'utérus humain infantile et insuffisant. Problème de l'insuffisance ovarienne. *Zeit. für Geburts und Gynäk.*, tome CVII, N° 3, 27 mars 1934. —
2) Nouvelle méthode de traitement de la stérilité due à une hypofonction génitale. *Deutsche Med. Woch.*, 19 et 26 juillet 1935, N° 29-30.
- CLAVERO NUNEZ (A.). — Biotipo y fecundidad. Los factores const. como causa de esterilidad : *Medicina Española*, 1941, pp. 215-230.
La fertilidad. *Medicina Española*, mai 1941, p. 411.
- COUBRIER (R.). — Folliculine et phénomènes utérins préparatoires à la nidation de l'œuf. *C. R. Soc. Biol.* 1930 t. 104, p. 1178.

- DENIS-HERALDI (A.). — Contribution à l'étude de l'étiologie et de l'hormonothérapie de la stérilité endocrinienne. Thèse Paris 1939.
- DONNET (V.). — Glandes endocrines et gestation : le déclenchement physiologique de la parturition. Thèse Marseille 1936.
- FELLNER. — Die hormonale sterilisierung des Weiblichentierkörpers. *Wien, Klin. Woch.*, mai 1928, p. 741.
- GEIST (S.-H.) et SALMON (U.-J.). — Are estrogens carcinogenic in the human female ? The effect of long continued estrogen adm. upon the uterine and vaginal mucosa of the human female. *Am. J. Obst. Gyn.* Janvier 1941, pp. 29-36.
- GENNES (L. DE). — Le syndrome d'hyperfolliculinémie. *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, tome CX, 10 mai 1939, 9^e cahier.
- GUERDJIKOFF. — La stérilité due à l'hypoplasie utérine. *Gynécologie et Obstétrique*, tome XVI, p. 313, 1927.
- HALBAN I.J.). — Le traitement de la stérilité. *Wien. med. Woch.*, 1^{er} avril 1936, N° 32, pp. 848-852.
- HANSEN. — Traitement hormonal de la stérilité. *Deutsche med. Woch.*, 20 mars 1936, N° 12, pp. 473-474.
- HIRST (J.-C.). — The clinical use of ovarian follicular hormone with special reference to functional sterility. *Am. J. Obst. & Gyn.* 1928, 15, pp. 487-493.
- HOLTZ (F.). — Sur le traitement de la stérilité chez la femme. *Gynéc. et Obst.*, févr. 1936, N° 2, pp. 180-183.
- LAFFONT (A.) et AZERARD (E.). — Stérilité féminine. In *Encyclopédie méd. chir. (Gynécologie)*, 1938, pp. 739-762.
- LAFFONT (A.) et BOURGAREL (L.). — Stérilité et pH des sécrétions masculines et féminines. *Bulletin de la S. de Gyn. et Obst. de Paris*, 1938.
- LAYANI (F.). — Glandes sexuelles : In *Encyclopédie méd.-chir.* « Glandes endocrines », 10027-10033.
- MACLEOD (D.). — Use of female sex hormones in treatment of sterility. *Practitioner*, 140, 45-59, janvier 1938.
- MASAO ITO et CHO NAGAI. — Expériences cliniques sur la croissance de l'utérus par l'hormone sexuelle féminine. *Zentr. f. Gyn.* tome LIX, 8 juin 1935, N° 23.
- MOCQUOT (P.). — Les hormones génitales en clinique et en thérapeutique gynécologique. *Gynécologie*, janvier 1938, t. 37, pp. 5-14.
- MORICARD (R.). — L'hormonothérapie de la stérilité. *Revue Franç. Gyn. et Obst.* Septembre 1936, t. 31, N° 9, pp. 739-802.

- MURET. — Traitement opothératique dans les stérilités par hypoplasie utérine. *Gyn. et Obst.* 1927, p. 315.
- MURPHEY (H.-S.) et Mc NUTT (G.-W.). — Case report on the use of œstrual hormone and other gland extracts in the treatment of functional sterility. *Journal of Amer. Veterin. Med. Assoc.* Washington 1925-26, LXVIII, p. 443-454.
- NEUMANN (H.-O.). — Traitement hormonal de la stérilité féminine. *Med. Klin.*, 25 juin 1937, t. XXXIII, N° 26, pp. 861-869.
- OSHIMA (M.). — One case of pregnancy after treatment for hypoplasia uteri, with ovarium follicle hormone of high units. *Jap. J. Obst. Gynec.* 20, 557-557, sept. 1937.
- POUGET (E.). — Le traitement opothérapique de la stérilité féminine. *Paris-Médical* 1925, 26 septembre LVII, pp. 249-251.
- REICHELT (O.). — Traitement de la stérilité chez la femme par l'hormone folliculaire. *Med. Klin.* 21 janvier 1938, t. XXXIV, N° 3, pp. 82-83.
- RIVOIRE (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson et C^{ie}, éditeurs, 1935, pp. 138-209.
- SAUPHAR. — Un nouveau signe clinique de l'activité de la folliculine. Le Test des seins. *Rev. f. gyn. et obst.* Mai 1934.
- SCHOCKAERT et DELRUE. — Modifications vaginales déterminées par la folliculine. *C. R. Soc. Biol.* 1936, t. 123, p. 306.
- SCHULTZE (G.-K.-F.). — Les perspectives du traitement de la stérilité et leur valeur politique. *Zentralbl. f. Gynäk.* 3 octobre 1936, N° 40.
- SEGUY (J.). — La folliculine est-elle une hormone ovarienne ? Ses indications dans le traitement de la stérilité. *Bull. Méd.*, 26 octobre 1935, t. 49, N° 43, p. 741.
- SEGUY (J.) et VIMEUX (Jeanne). — A propos des stérilités inexplicées. *Gyn. et Obst.* 1933, tome I, p. 346.
- SERDUKOFF. — Extraction de l'hormone sexuelle femelle et résultats de la Folliculinothérapie. *Gyn. et Obst.* Avril 1929.
- SOLAL (R.). — La stérilité chez la femme. A propos de 242 observations. *C. R. Soc. Franç. Gyn.* 16 janvier 1933.
- SIMONNET (H.). — L'hormone folliculaire, Masson, éd. 1937.
- SIGONNET et BRANDWEIN. — Folliculine, insuffisance ovarienne et stérilité. *Rev. franç. Gyn. et Obst.* Juillet 1934.
- SZNITKIES (S.). — La stérilité féminine. Classification. Pathogénie et traitement, Thèse Bordeaux 1935-1936.
- TISSERAND (M.). — La stérilité féminine : in. *Encycl. méd. chir.* « Gynécologie » 1937, pp. 738-739.

TURPAULT (M.). — Sur quelques causes peu connues ou trop oubliées de stérilité. *C. R. Soc. franç. de Gyn.* 20 avril 1936, p. 144.

ZONDEK (B.). — L'effet de larges doses longtemps prolongées d'hormone folliculaire sur l'utérus des lapines. *The Journal of Experimental Medicine*, Vol. LXIII, N° 6, cf. Gyn. et Obst. 1937, N° 36.

VAYSSIÈRE (E.). — Réactions cervico-vagino-vulvaires. Carences folliculiniques et dysendocrinies. Déductions thérapeutiques. *Archives de Médecine générale et coloniale* 1939, N° 2, pp. 41-50.

WHITE (M.-M.). — Traitement de la stérilité. Relation de 62 cas. *Brit. Med. Jour.*, 14 janv. 1939, pp. 62-65.

Note. — Nous remercions la Rédaction du *Monde Médical* dont les fichiers ont été pour nous une précieuse source d'informations.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

